

La notion de prévention est-elle applicable en cancérologie?

30èmes Journées de la SFSPM
5 Novembre 2008
LA BAULE

Docteur Elisabeth LUPORSI
Oncologie médicale, Recherche clinique Centre Alexis Vautrin
Oncologue référent Centre d'Investigation Clinique de Cancérologie CHU-CAV
Vandoeuvre les Nancy

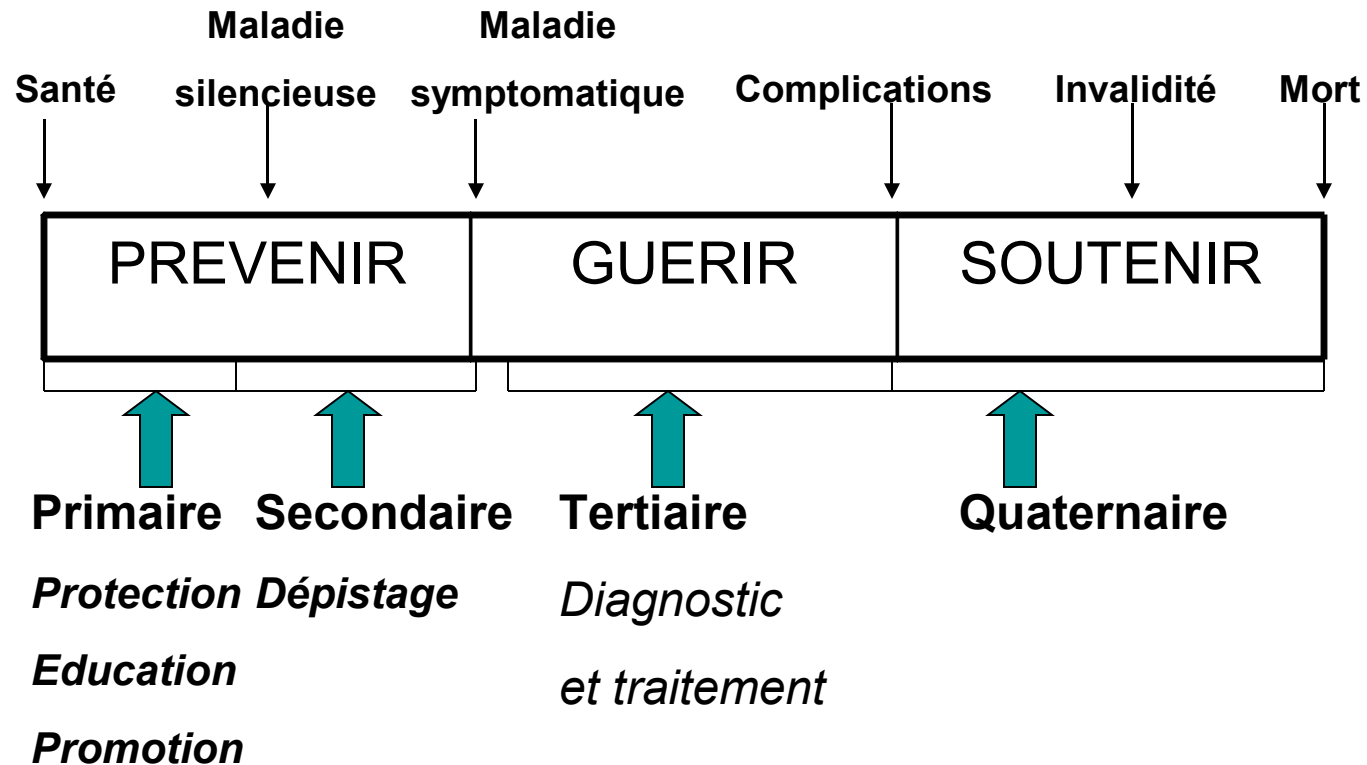
Principes généraux de la prévention

- **Eviter les risques**
- **Evaluer les risques qui ne peuvent pas être évités**
- **Combattre les risques à la source**

Définition

- **Prévention primaire**: évite la maladie chez une personne indemne, diminue l'apparition de nouveaux cas donc l'incidence
 - **Prévention secondaire**: dépister la maladie plus tôt, dépistage organisé
 - **Prévention tertiaire** : empêche les complications ou les rechutes, situation adjuvante
 - **Prévention quaternaire** : situation métastatique, traitements palliatifs
- Cadre évaluatif : **bénéfice risque avec analyse coût/gain au sens large**

Niveaux de prévention





Que sait on de la prévention?



Au début du XXème siècle,

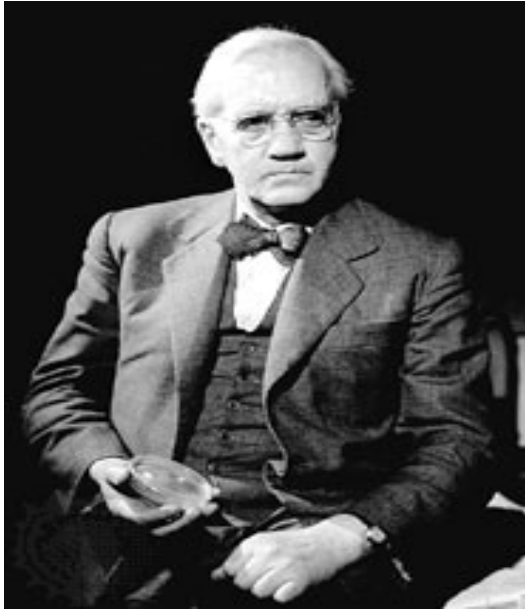
Les maladies infectieuses représentaient la première cause de mortalité dans le monde



Louis Pasteur (1822- 1895)

Considérez que tous les animaux errants peuvent être infectés et évitez leur contact. S'il y a contact, le traitement pour contrer l'effet du virus de la rage n'est pas disponible partout.

**La prévention est le
seul traitement
efficace.**



Alexander Fleming (1881-1955)



En 1928 : l'arrivée de la pénicilline
marque le début de l'ère
de l'antibiothérapie,



Edward Jenner
(1749-1823)

Vaccination antivariolique

Eradication de la variole 1980

L'Insuline : 4 noms prix Nobel de médecine en 1923

- Choc mondial provoqué par la découverte de l'insuline : des hommes, des femmes, des enfants considérés comme condamnés à mort, déjà émaciés, souvent déjà comateux, traités par l'insuline, reviennent à la vie.

Frederick Grant **Banting**,
Charles Herbert **Best**,
James Richard Mac **Leod**,
James Bertram **Collip**.

→ **Prévention des complications du diabète**

Le cancer du col de l'utérus

- Certains types d'HPV sont des cofacteurs du cancer du col (16, 18, 31, 33)
- S'acquièrent tôt, dès les premiers contacts sexuels
- Maladie sexuellement transmissible avec un tropisme particulier pour la femme jeune
- Association HPV (Haut Risque) / cancer du col : 10 fois plus forte que le tabac et cancer du poumon

L'intérêt des vaccins contre l'HPV

- Les traitements sont le laser et la conisation, il n'y a pas de traitement médical
 - Le cancer du col est un cancer grave
 - Une femme suivie n'a pas de cancer du col de l'utérus (car frottis et traitement HPV)
 - Une femme non suivie a un risque de cancer du col de l'utérus → le vaccin lui évite d'être malade
- Le vaccin permet d'agir sur l'HPV et touche des populations non suivies

Pré-requis : Développement de vaccins anti-cancéreux

- Antigène spécifique des cellules tumorales
- Antigène induisant une réponse immune chez les patients
- Réponse immune se traduisant par un effet anti-tumoral
- Effet anti-tumoral produisant une amélioration significative du bénéfice clinique

→ Ce n'est pas facile de devenir vaccin



Que sait on du dépistage ?

Le dépistage du cancer du sein

- **Croyance** : La mammographie est efficace pour l'identification des tumeurs in situ
 - L'objectif de la mammographie est de détecter des cancers au stade in situ avant le stade du cancer invasif
 - **Hypothèse** : les taux de cancer du sein invasifs doivent chuter quand les taux d'in situ seront stables
 - **Résultats** : les données montrent que les taux de cancer invasif commencent à chuter lorsque les taux d'in situ commencent à se stabiliser (Jemal 2007)
- la diminution de l'incidence pourrait s'expliquer par la « saturation » du dépistage : donc but atteint

La diminution est elle liée à la diminution de la prise du THS?

Les critères de causalité de Hill (1965) sont ils respectés?

Association forte : non (1,8)

Relation dose-effet : non

La cause précède l'effet : non

Spécificité de l'association : non

Reproductibilité des résultats : non

Plausibilité biologique : peut être

Cohérence biologique : non

Présence de données expérimentales : oui mais contradictoires

Analogie : ?



Quelles sont nos questions actuelles?

A propos des facteurs de risque

Les données de la littérature : cancer du sein

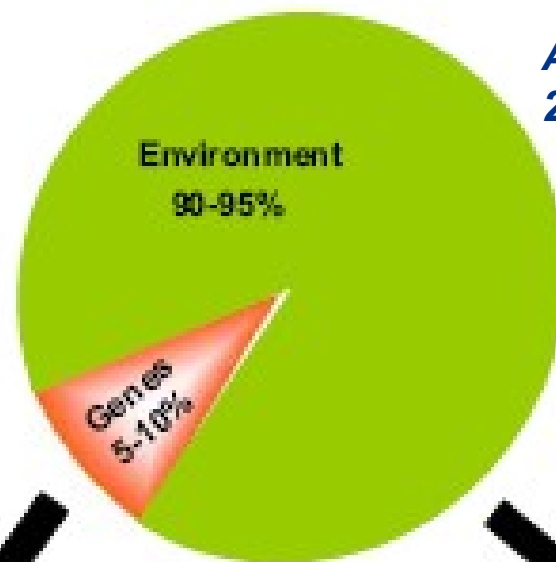
- Hypothèses possibles ou probables
- Informations contradictoires
- Facteurs alimentaires modulant le risque de certains cancers
- Identification de groupes à risque

→ caractère multifactoriel

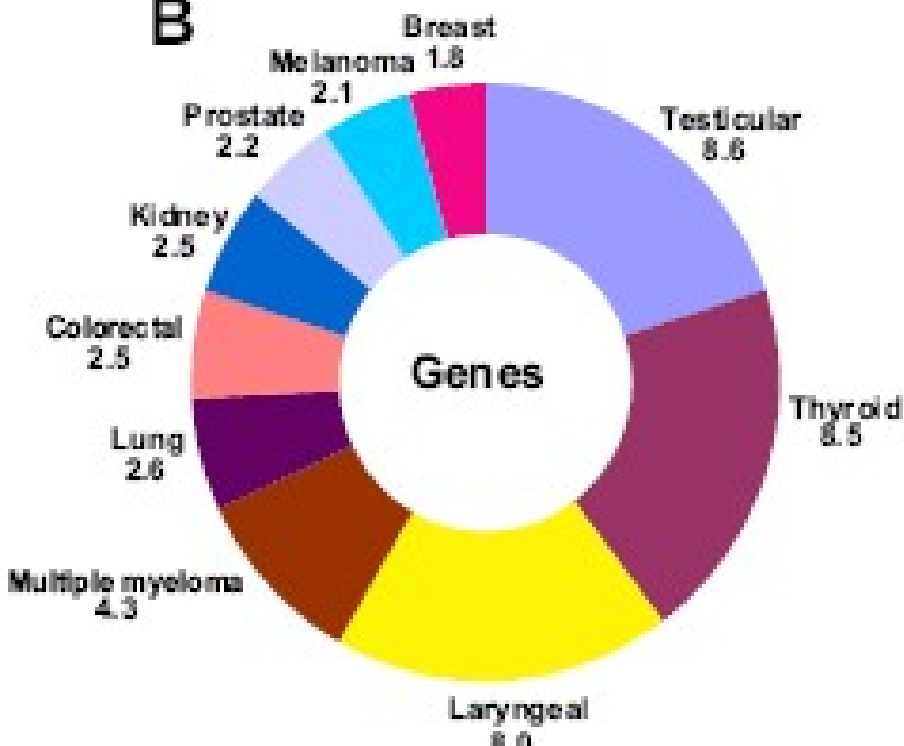
→ des modèles existent pour calculer le risque :
Gail...

→ Les 2 principaux facteurs : âge et le sexe

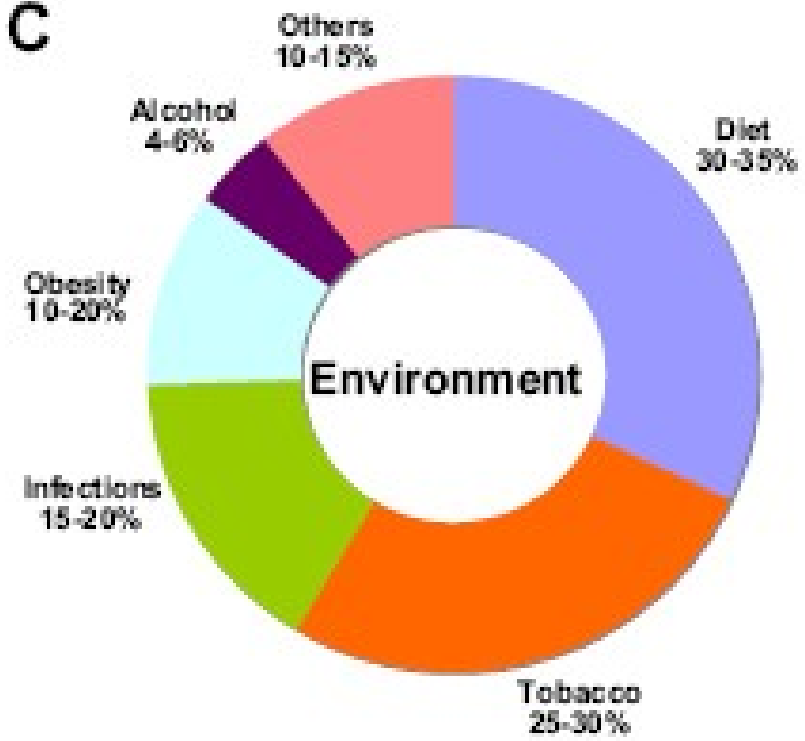
A



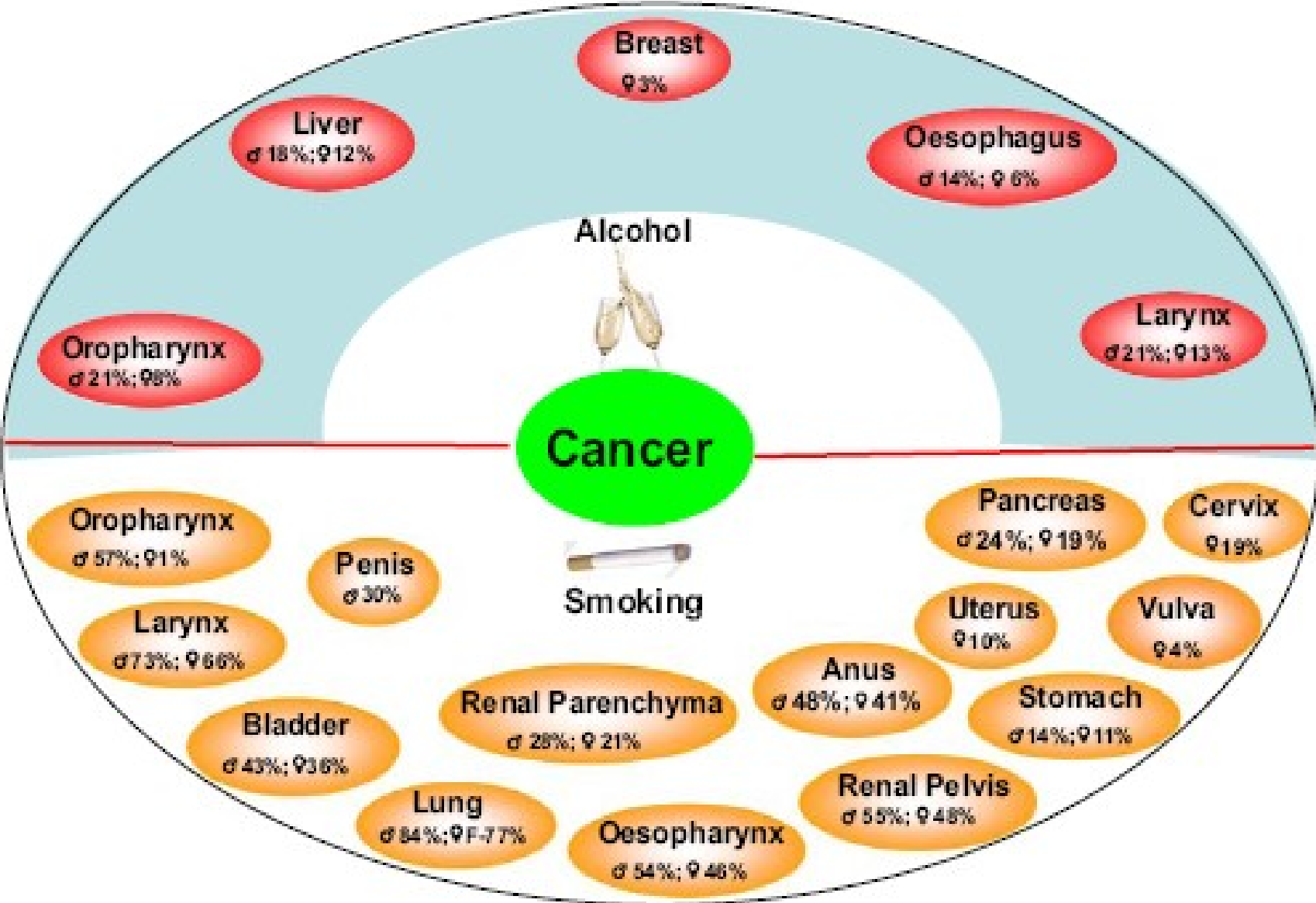
B



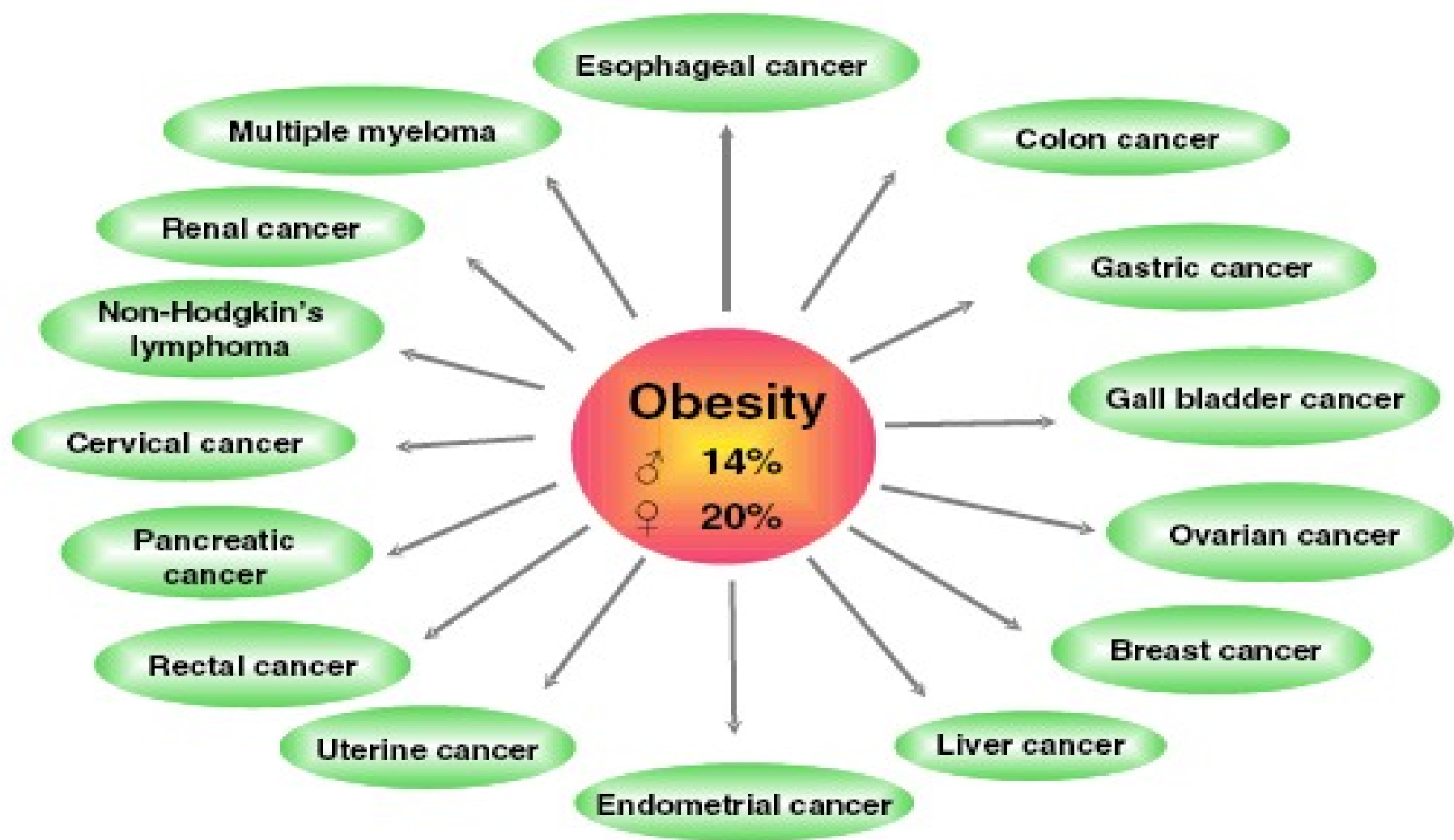
C



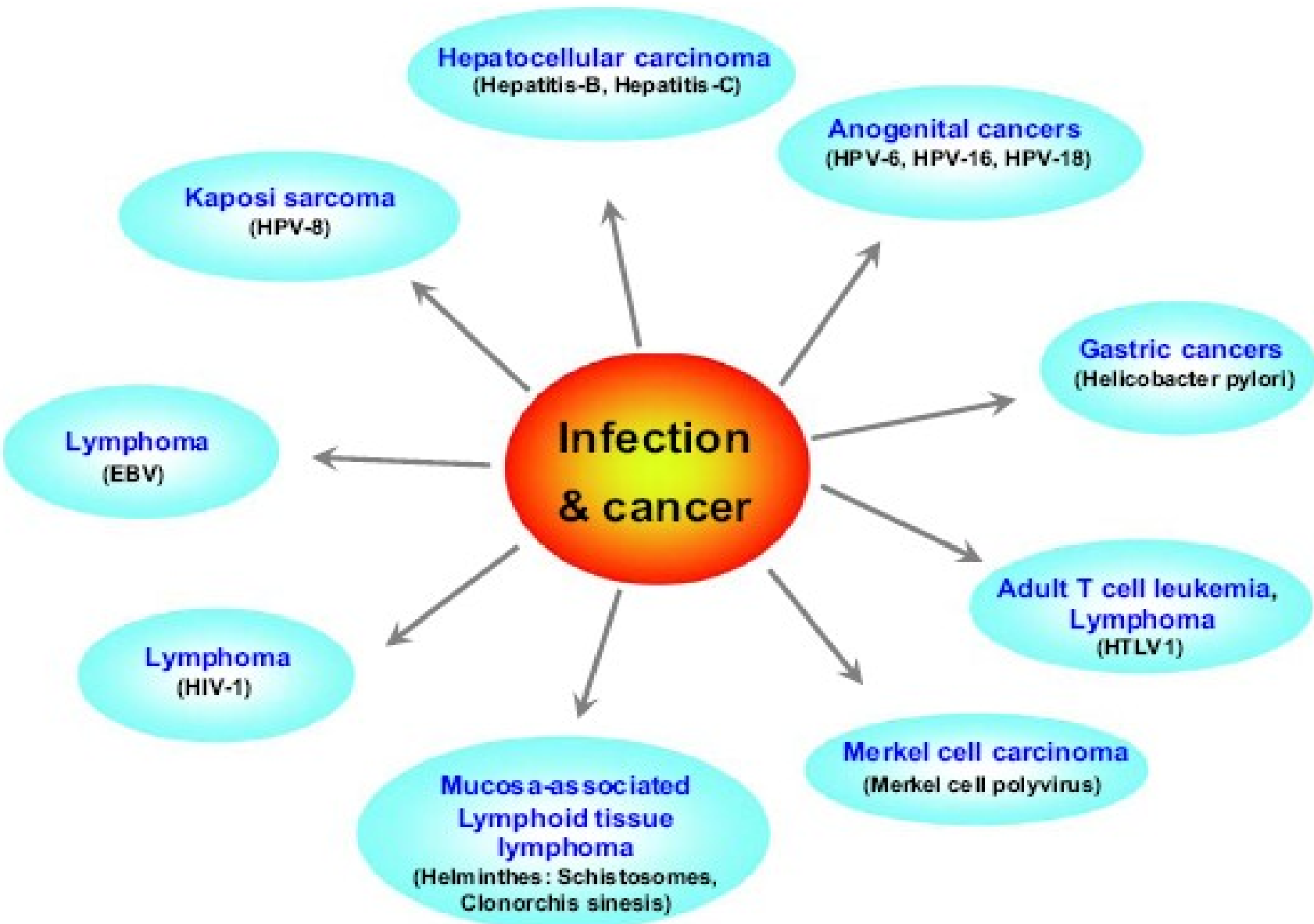
Mortalité attribuable à l'alcool et au tabac (Irigaray et al. 2007).



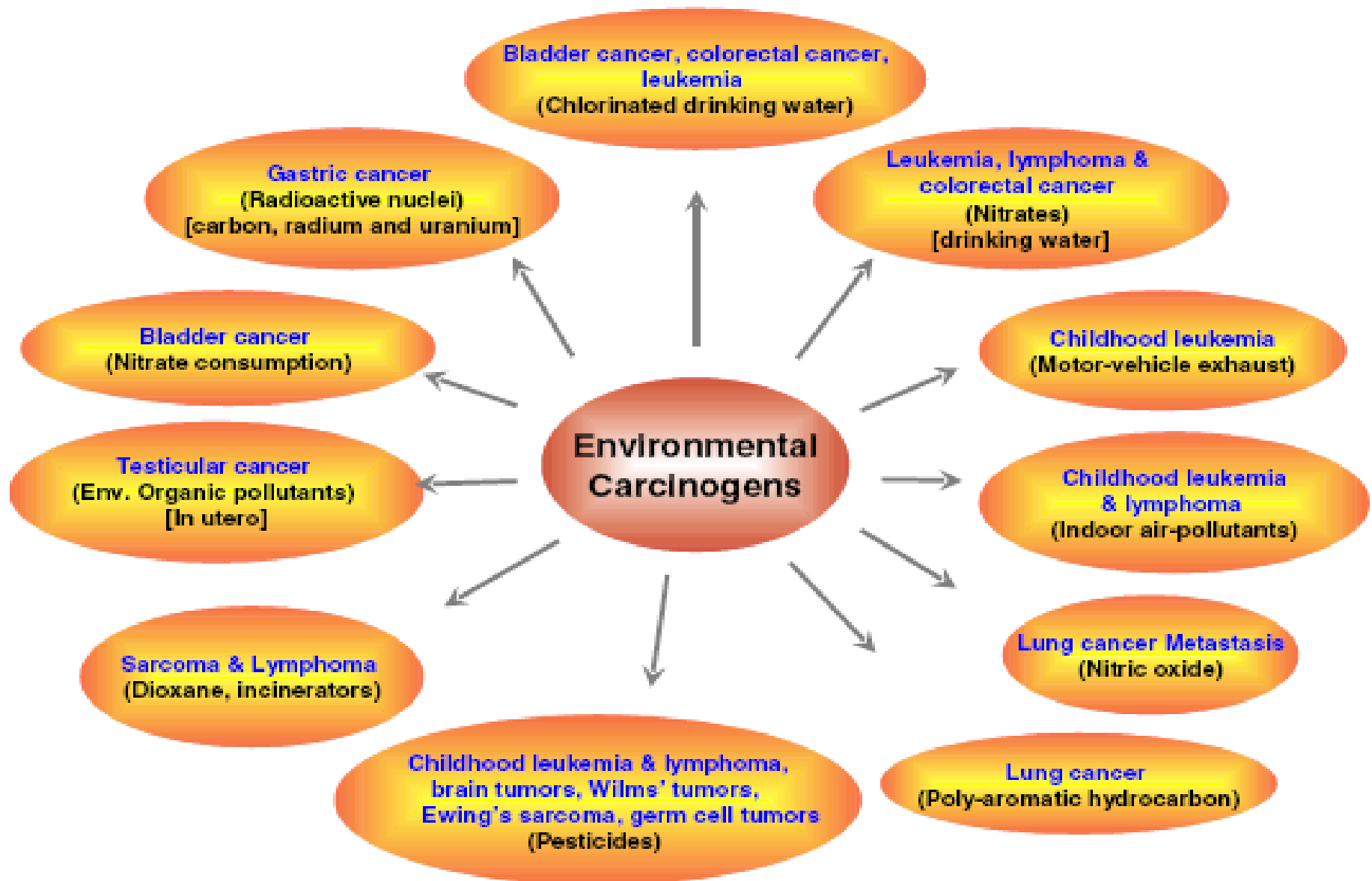
20% de la mortalité par cancer est attribuable à l'obésité - chez la femme post ménopause (Calle 2003).



Aucun facteur retrouvé pour le cancer du sein



Aucun facteur retrouvé pour le cancer du sein



L'Evidence Based Medicine

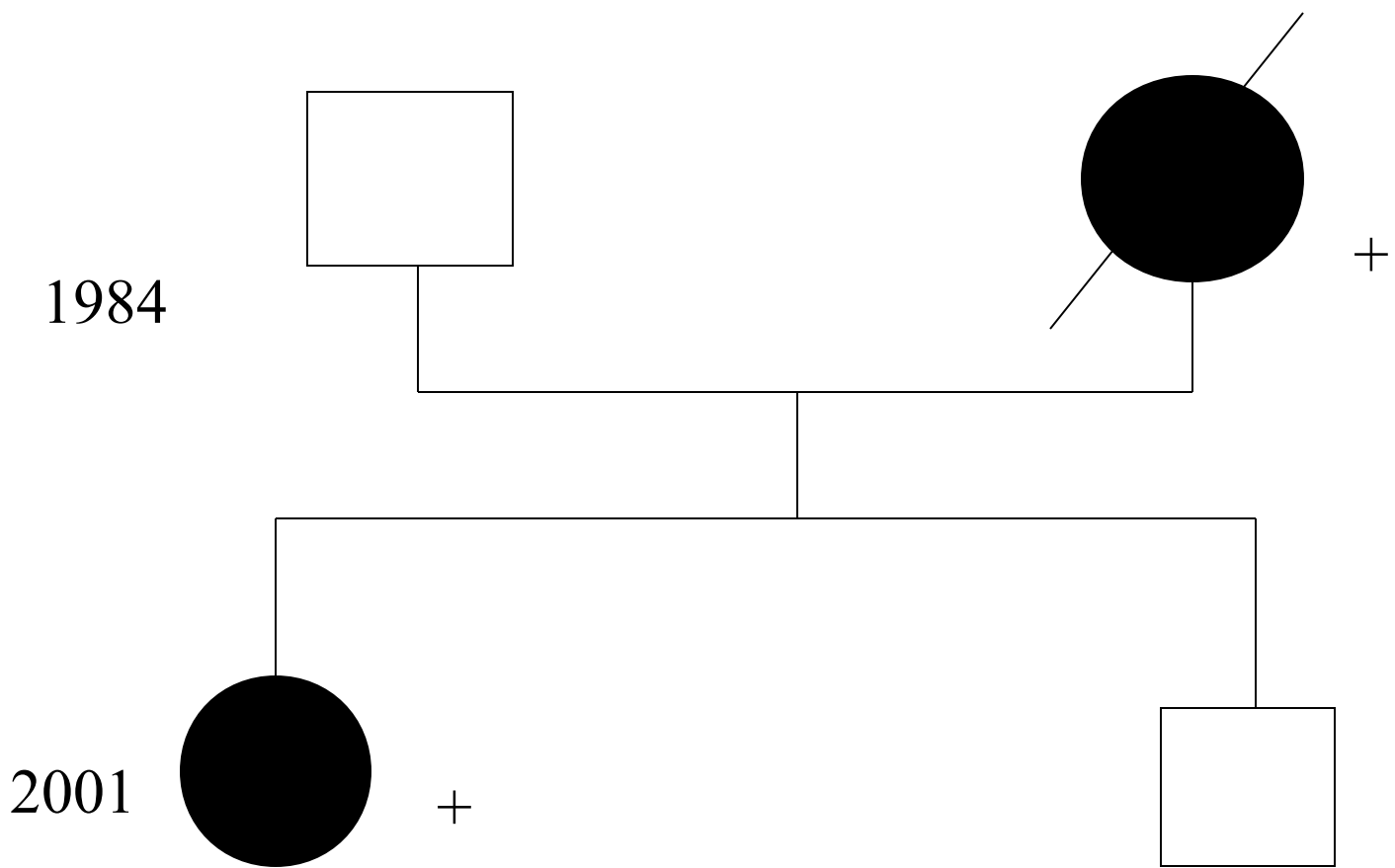
- n'est pas la **lubie** des statisticiens ou des méthodologistes
- n'est pas une mode mais un concept **établi**
- nous fait prendre conscience de ce que **nous ne savons pas**

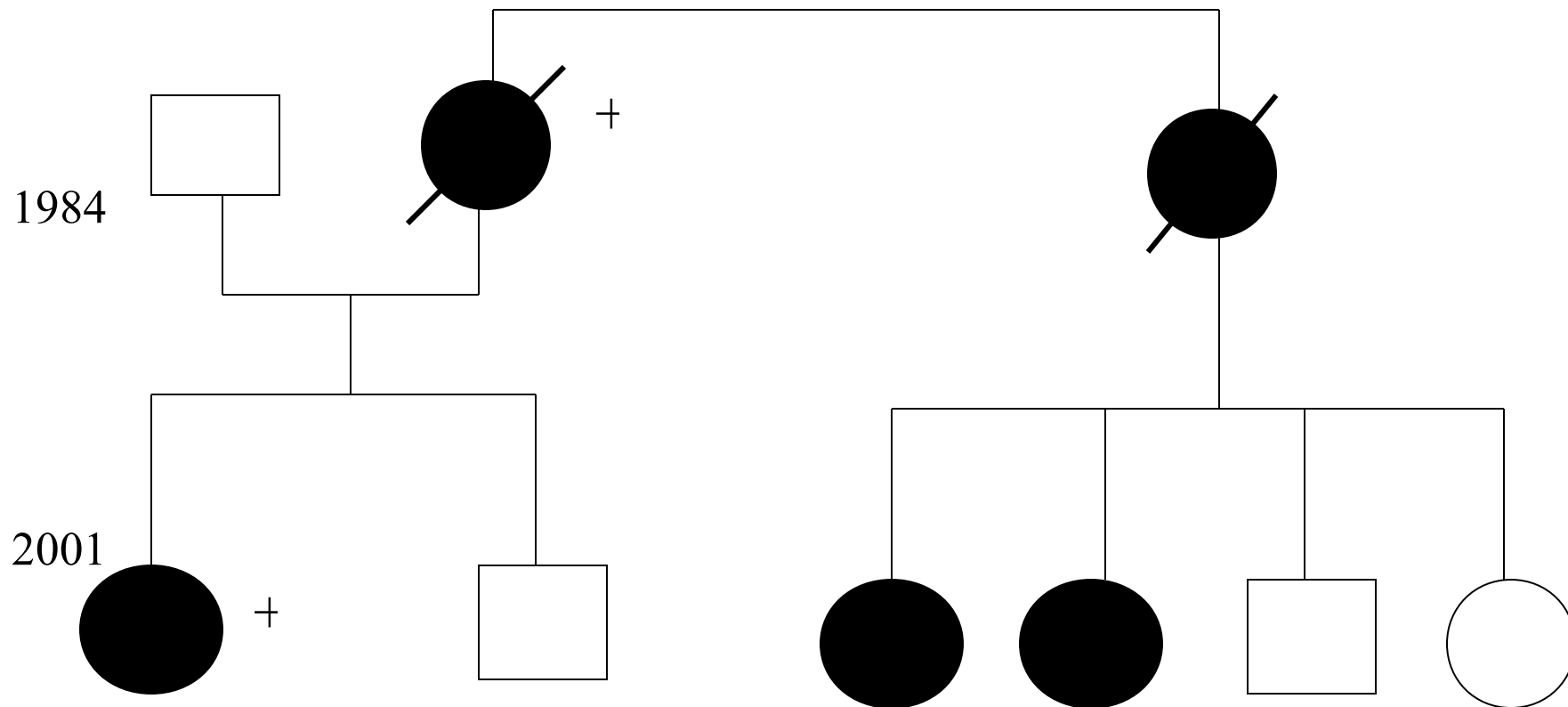
→ **développer des études et essais cliniques et bien réfléchir aux essais de prévention**

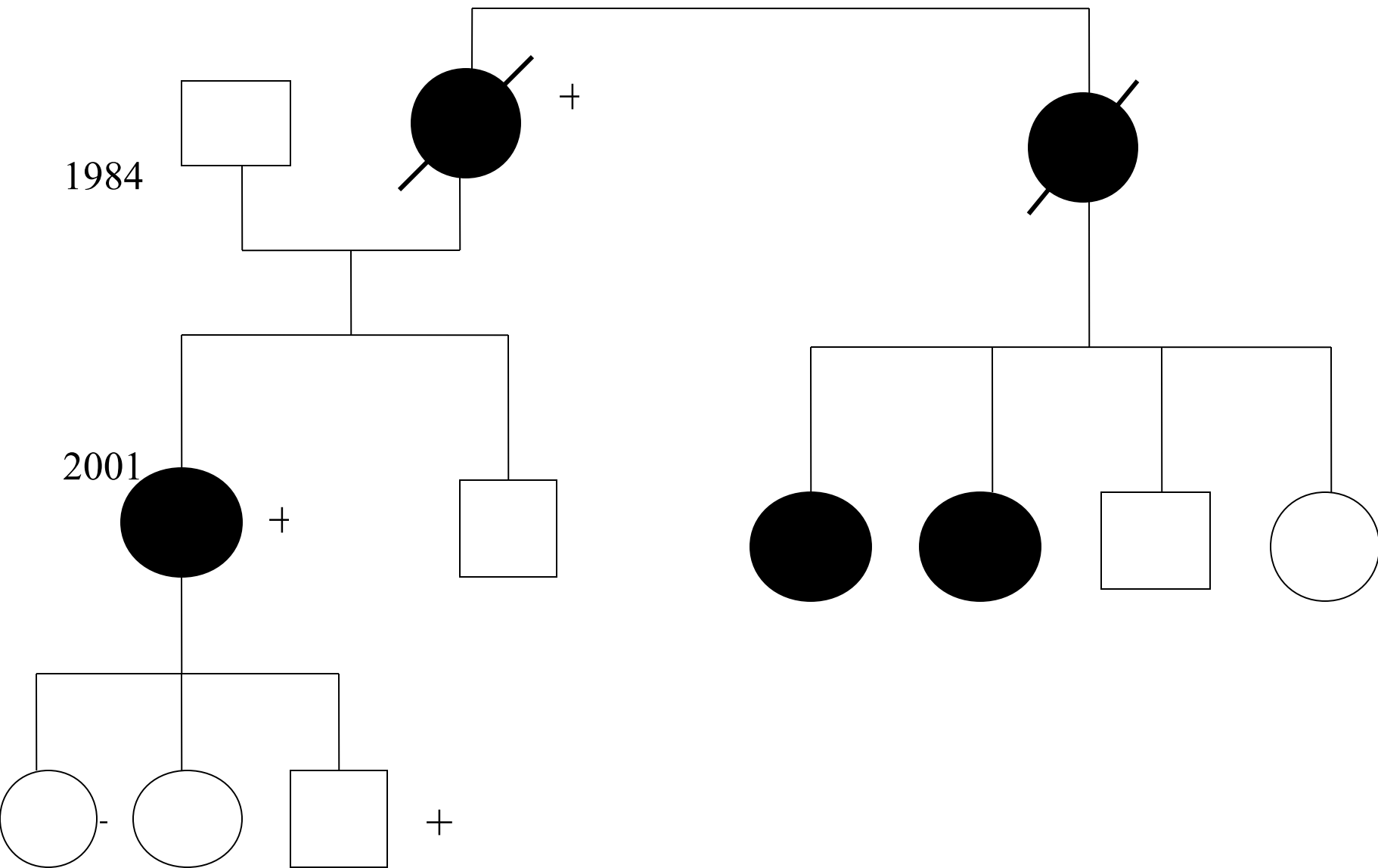


Jusqu'où ira t on?

**Exemple : ce qui n'est pas de la
prévention**







MODELE DE KNUDSON

Prédisposition : mutation constitutionnelle + mutations environnementales

- âge plus précoce < 40 ans
- bilatéral
- multifocal
- cancers multiples

Sporadique : mutations environnementales

- âge moins précoce
- unilatéral
- unifocal



Fruits



Spices & condiments



Vegetables

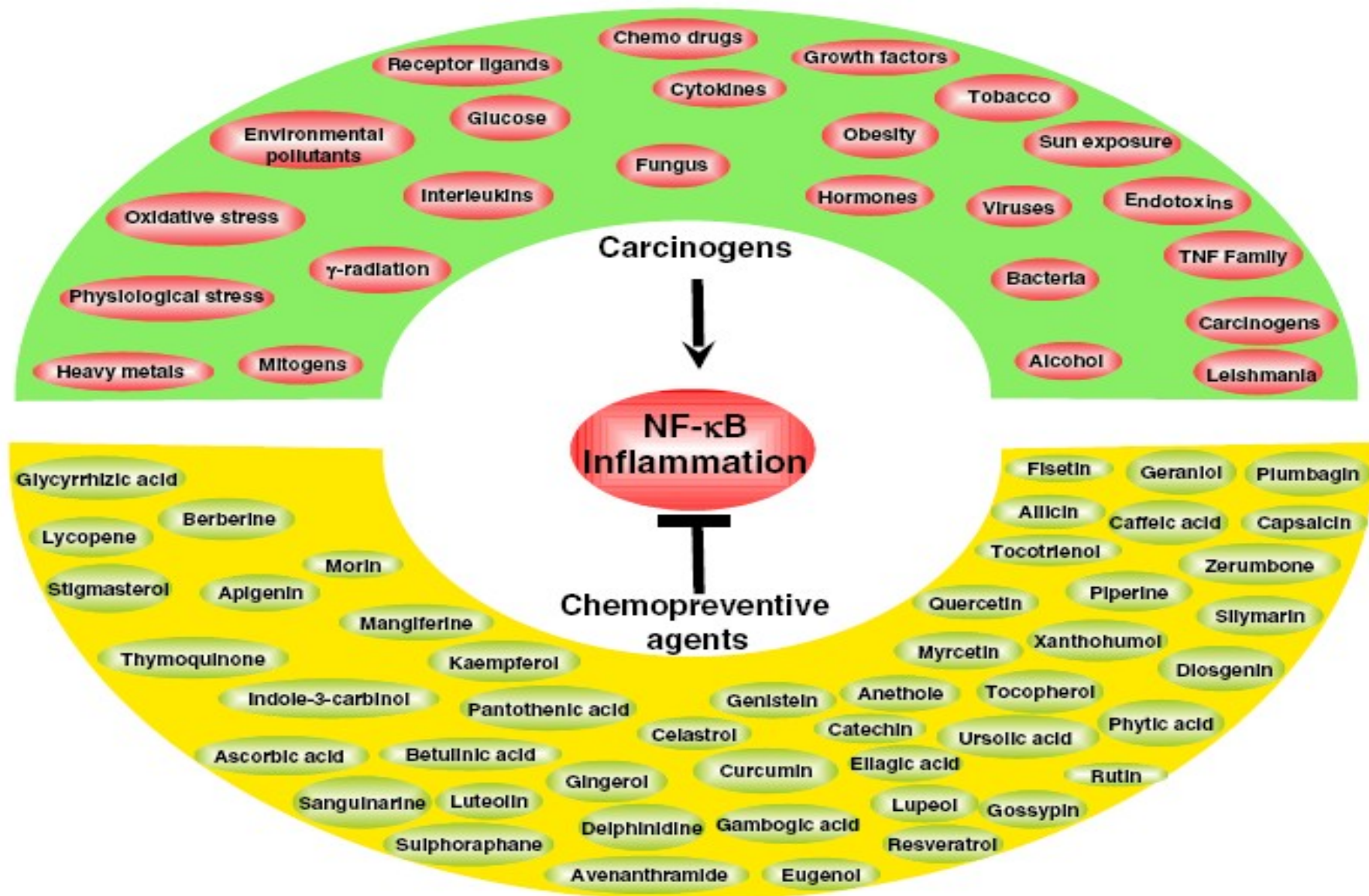


Cereals



Quelles peuvent être les hypothèses?

Une voie possible....



Système immunitaire

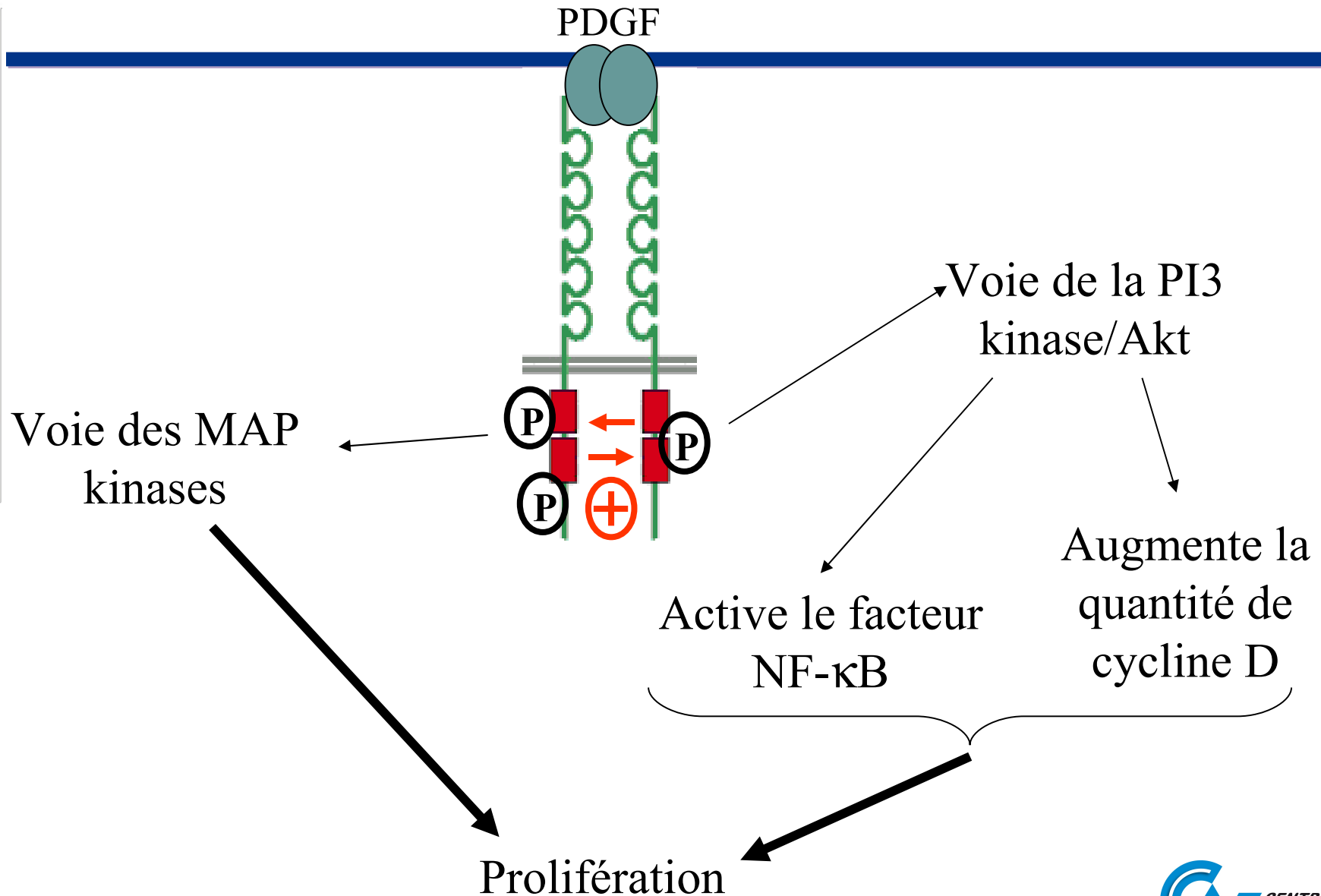
- **Vaccins préventifs : réponse humorale ou sérologique → anticorps**
- **Vaccins thérapeutiques : réponse cellulaire → destruction des cellules malades**

→ Approche à long terme grâce à la génomique
Exemple du méningocoque

NF kappa B

- Les carcinogènes (tabac, alcool, obésité) sont des activateurs de NF KB
- Les agents de chimioprévention sont des repressors de NFKB → stoppe la prolifération tumorale, induit l'apoptose, inhibe l'invasion et sont antiangiogéniques
- Les inhibiteurs de tyrosine kinase : inhibiteurs potentiels de NFKB
- → modification des habitudes de vie → diminution du risque inflammatoire

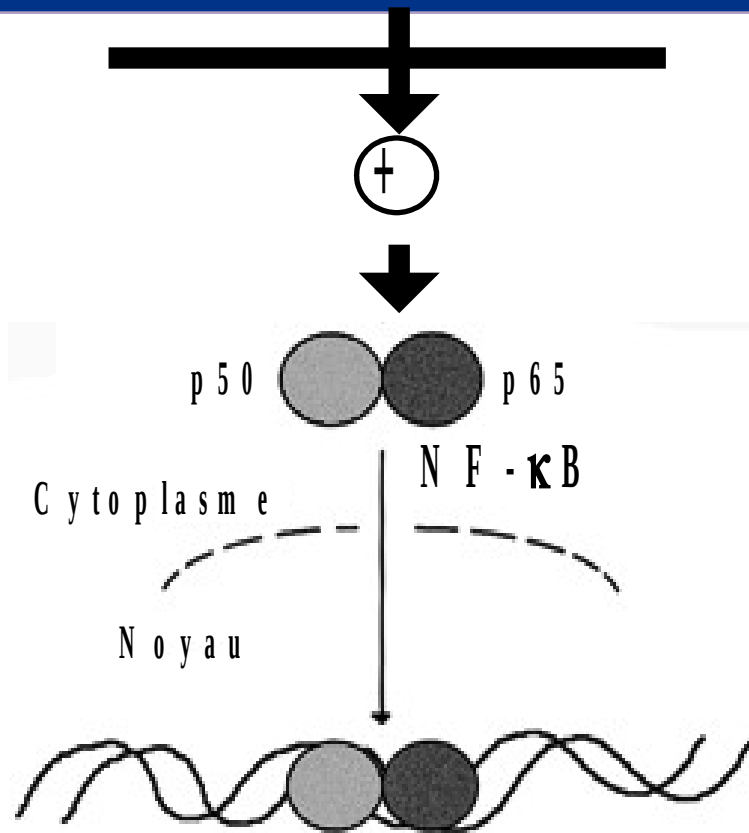
Voie de signalisation



Le Facteur NF- κ B

RelA
RelB
c-Rel
p50
p52

Dorsal
Dif
Relish

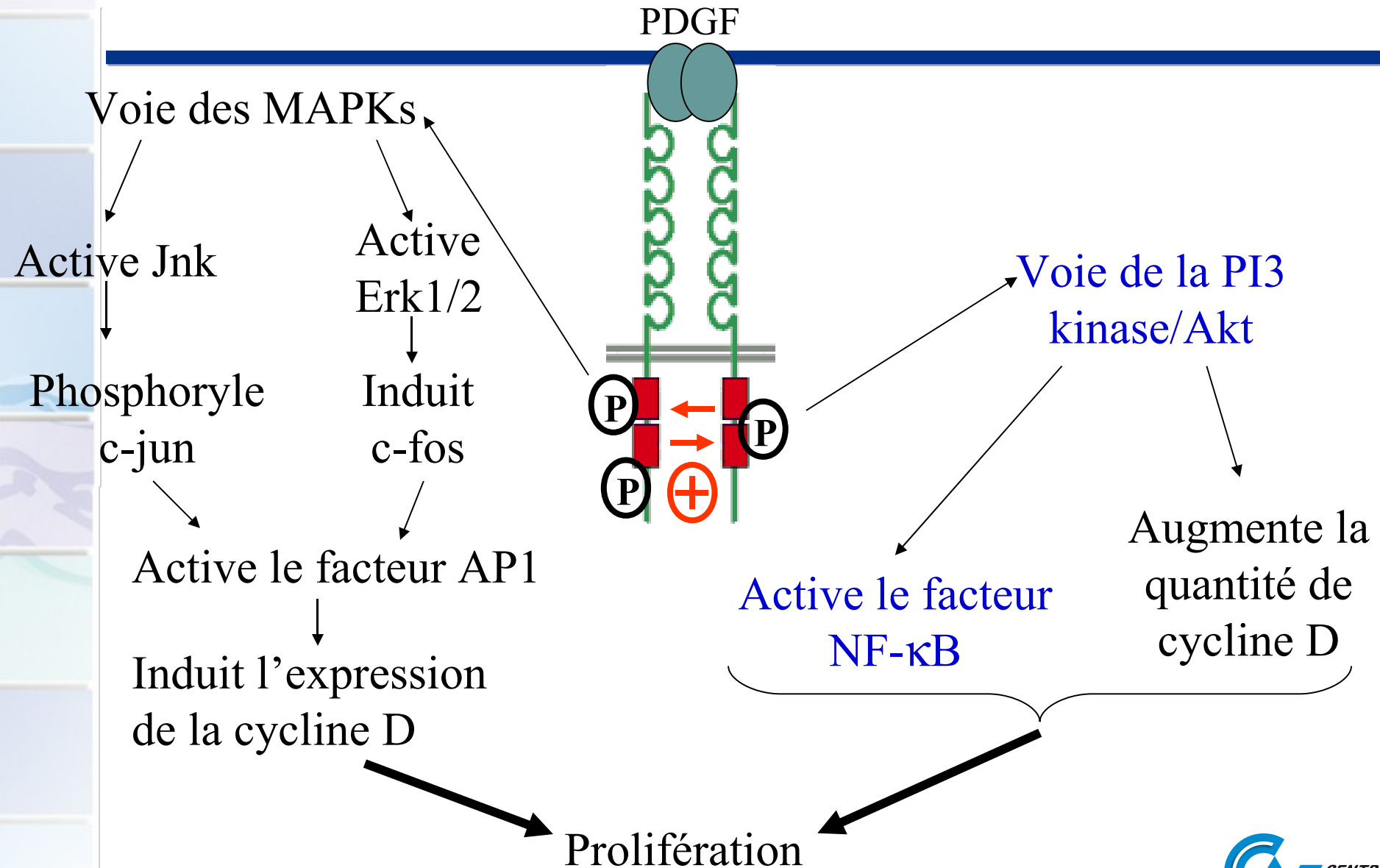


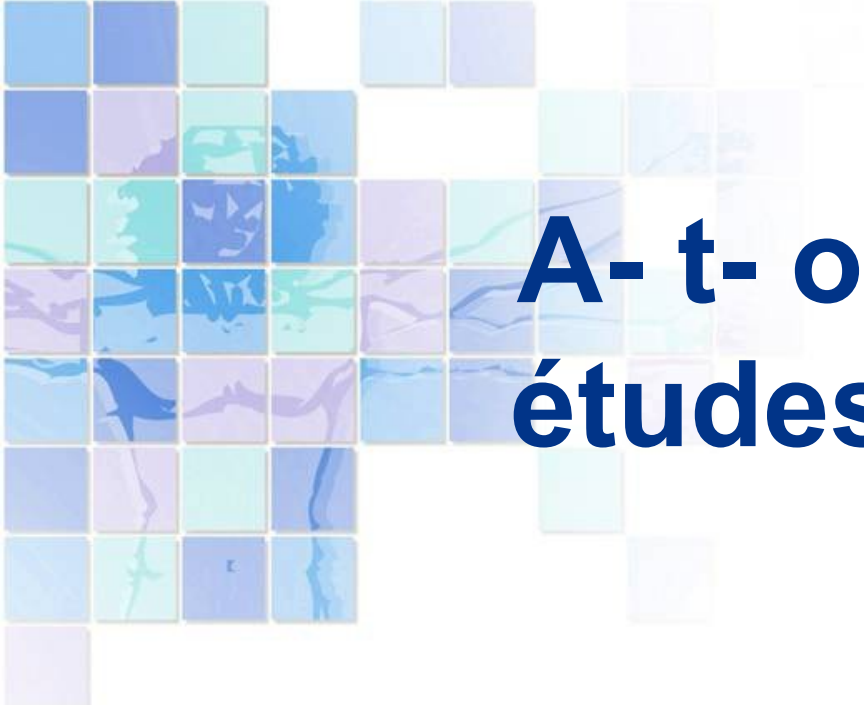
A c t i v a t i o n d e l a T r a n s c r i p t i o n

P r o d u c t i o n d e s A n t i c o r p s
A c t i v a t i o n d e s C e l l u l e s I m m u n i t a i r e s
D é v e l o p p e m e n t d e s L y m p h o c y t e s T e t B
R é p o n s e A n t i - V i r a l e
D é v e l o p p e m e n t E m b r y o n n a i r e
C o n t r ô l e d e l ' A p o p t o s e
P r o l i f é r a t i o n e t D i f f é r e n t i a t i o n

• • • •

LES CASCADES....





A- t- on les bonnes études ou les bons essais?

Objectif des essais de prévention (tamoxifène): diminuer l'incidence femmes à haut risque

- UK (tam) : 2500 femmes, non significative
- Italian (tam) : 5400 femmes significative (patientes sous THS)
- NSABP P1 : 13400 femmes, réduction de 49%, (RH+)
- IBIS 1 : 7200 femmes, réduction de 34%, mais effets secondaires
- NSABP P2 : 12400 femmes, contradictoire

**→40900 femmes : réponse?, populations
hétérogènes, multiples questions**

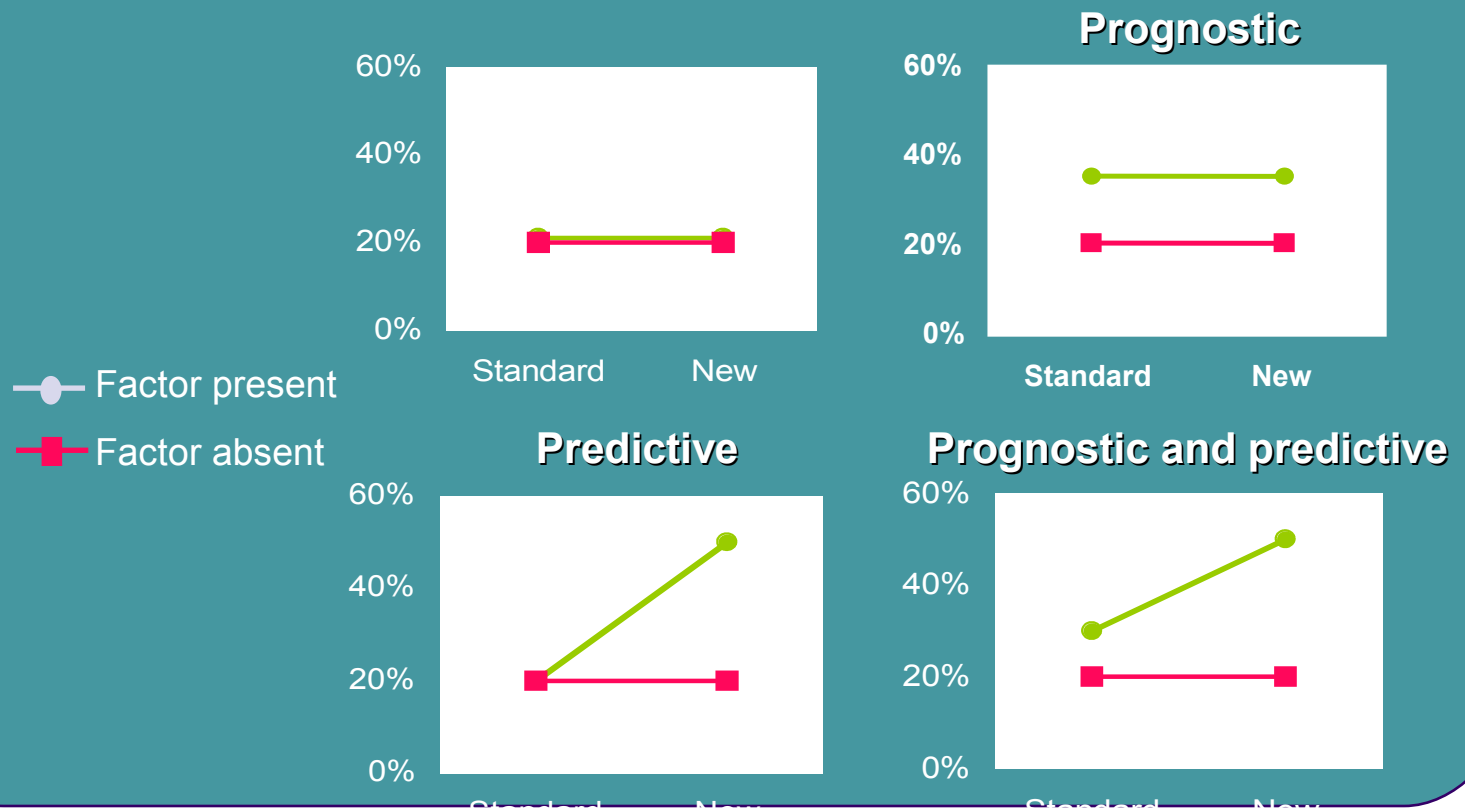
Senn, annals of oncology, sept 2008

Les essais thérapeutiques

- L'ère des **grands essais** est terminée
- Le **bénéfice-risque donc efficacité-toxicité** doit être l'objectif des essais
- La recherche de **marqueurs intermédiaires** de réponse ou d'efficacité est primordiale
- Les **contrôles de qualité** sont essentiels
- Une **collaboration étroite** avec oncologues, radiologues, anatomopathologistes, biologistes moléculaires, statisticiens et biomathématiciens est essentielle
- La **sélection des patients** dans les essais est indispensable

Prognostic and / or predictive factors

(e.g., for response)



Standardisation des phases d'évaluation

Hypothèse :
Cible moléculaire potentielle



Phase 1

Objectif : caractérisation et mesure de la cible : définition de la méthode analytique
Acteur(s) : laboratoire de recherche
Méthodes : étude de faisabilité



Phase 2

Objectif : standardisation, contrôle
Acteur(s) : laboratoire expert
Méthodes : étude pilote



Phase 3

Objectif : utilité clinique
Acteur(s) : réseau de laboratoires et groupes cliniques
Méthodes : études rétrospectives, méta-analyses



Phase 4

Objectif : valeurs pronostique et/ou prédictive
Acteur(s) : groupes cliniques
Méthodes : essai prospectif dédié

Utilité et Preuve

	Utilité clinique		Niveau de preuve
+++	- Critère spécifique de la décision clinique - Standard dans la pratique clinique	Niveau I (LOEI)	-Activité clinique du biomarqueur -Métaanalyse -Validation par un essai prospectif ou l'analyse des marqueurs est l'objectif principal
++	- Information nouvelle et indépendante - Doit être pris en considération dans des conditions spécifiques	Niveau II (LOEII)	-Technique analytique validée -Études prospectives -Analyse des marqueurs en objectif secondaire
+	- Signification biologique - inutilisable	Niveau III (LOEIII)	-Hypothèse biologique -Large étude rétrospective -Analyse rétrospective des marqueurs

Méthodes adaptatives

- Mesures objectives sur une courte période de temps
- Base centralisée de données
- Collaboration étroite oncologues et statisticiens
- Logiciels CRM – Eff-Tox – PPD

<http://biostatistics.mdanderson.org>

- Méthodes « élégantes » et éthiques pour le développement des drogues
 - Meilleure identification des agents actifs
 - Eliminer rapidement les agents inactifs
 - Combiner la réponse avec le profil biomarqueur

Thérapeutiques ciblées → « personalized medicine »

Définition des « plans adaptés » : du classique à l'innovation

- Approche incorporant des données intermédiaires pour affiner le schéma de l'étude pendant que l'essai progresse
- Développement de la drogue est facilité : moins long et moins coûteux : technique sensible et flexible
- Nécessite :
 - endpoint mesuré objectivement
 - courte période de temps
 - accumulation de données : data **mining**

5 méthodes

- CRM : continual reassessment method
- Eff-TOX : dose-finding bases on Efficacy-Toxicity
- PDCT : Parallel design for combination thérapies
- PPD : predictive probability Design
- ADTT : adaptive Randomization for targeted Therapy

L'Evidence Based Medicine

- développe notre **esprit critique sur les essais cliniques et sur les études de prévention**
- est l'addition de 3 paramètres :

**Données brutes de l'étude + raisonnement
du médecin + choix du patient**

**→ L'EBM nous permet de prendre la décision
adéquate pour un malade donné au temps T**

Conclusion

- Il faut **informer, éduquer, sensibiliser, continuer de valoriser les campagnes de dépistage**
- Prendre connaissance de nos **limites** pour répondre aux questions actuelles
- Faire des essais avec une **méthodologie adéquate** adaptée à nos questions réelles : notion de bénéfice-risque et d'efficacité-toxicité,
- **Rassurer le patient** et le considérer comme un **partenaire** pour les essais cliniques et les études de prévention : 40% des patients dans les études?
- Développer les médicaments au **stade précoce de la maladie**, études de phase 0, études en imagerie fonctionnelle, des études postAMM.

La notion de prévention est-elle applicable en cancérologie?

- **Oui, si nous avons les bonnes questions**
- **Oui, si nous avons les bonnes études**
- **Oui, si nous avons des collaborations étroites nationales et internationales**
- **Oui, si nous avons une collaboration étroite institutions, médecins et collaborateurs de la recherche clinique et translationnelle et industrie pharmaceutique**